

RO/KR 23. 11. 2004



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto  
is a true copy from the records of the Korean Intellectual  
Property Office.

출 원 번 호 : 10-2003-0076359  
Application Number

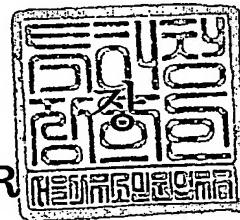
출 원 년 월 일 : 2003년 10월 30일  
Date of Application OCT 30, 2003

출 원 인 : 씨제이 주식회사  
Applicant(s) CJ Corp.

2004 년 10 월 28 일



특 허 청  
COMMISSIONER



BEST AVAILABLE COPY

## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0042
【제출일자】	2003.10.30
【국제특허분류】	C07D
【발명의 명칭】	3-( Z )-프로페닐 세펜 유도체의 제조방법
【발명의 영문명칭】	Processes for preparing 3-(Z)-propenyl cephem derivatives
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	이영필
【대리인코드】	9-1998-000334-6
【포괄위임등록번호】	2003-042214-4
【대리인】	
【성명】	이태호
【대리인코드】	9-1998-000335-2
【포괄위임등록번호】	2003-042215-1
【대리인】	
【성명】	오국진
【대리인코드】	9-1999-000562-6
【포괄위임등록번호】	2003-042218-3
【발명자】	
【성명의 국문표기】	서대원
【성명의 영문표기】	SEO,Dae Won
【주민등록번호】	710709-1480914
【우편번호】	435-050
【주소】	경기도 군포시 금정동 43-10번지 태원다세대 301호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정인화
【성명의 영문표기】	CHUNG, In Hwa

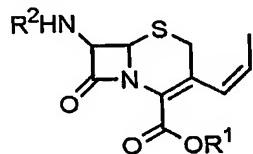
【주민등록번호】	690703-1788019		
【우편번호】	449-813		
【주소】	경기도 용인시 포곡면 영문리 인정베네치아빌리지 104동 804호		
【국적】	KR		
【발명자】			
【성명의 국문표기】	이기봉		
【성명의 영문표기】	LEE,Ki Bong		
【주민등록번호】	590504-1268819		
【우편번호】	360-210		
【주소】	충청북도 청주시 상당구 율량동 현대아파트 201동 301호		
【국적】	KR		
【발명자】			
【성명의 국문표기】	이인규		
【성명의 영문표기】	LEE, In Kyu		
【주민등록번호】	700807-1177816		
【우편번호】	435-757		
【주소】	경기도 군포시 오금동 율곡아파트 342동 1206호		
【국적】	KR		
【심사청구】	청구		
【취지】	특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사 를 청구합니다. 대리인 이영필 (인) 대리인 이태호 (인) 대리인 오국진 (인)		
【수수료】			
【기본출원료】	10	면	29,000 원
【가산출원료】	0	면	0 원
【우선권주장료】	0	건	0 원
【심사청구료】	2	항	173,000 원
【합계】	202,000 원		
【첨부서류】	1. 요약서·명세서(도면)_1통		

## 【요약서】

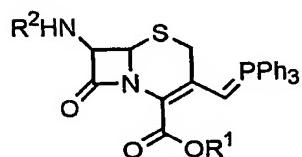
## 【요약】

본 발명은 물, 이소프로판을, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 화학식 2의 화합물을 염기 존재하에서 아세트알데히드와 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 3-(Z)-프로페닐 세펜 유도체의 입체선택적 제조방법을 제공한다:

&lt;화학식 1&gt;



&lt;화학식 2&gt;



식 중, R<sup>1</sup>은 카르복실 보호기이며, R<sup>2</sup>는 수소 또는 아미노 보호기이다.

## 【색인어】

3-(Z)-프로페닐 세펜, 세프프로질

**【명세서】****【발명의 명칭】**

3-(Z)-프로페닐 세펩 유도체의 제조방법{Processes for preparing 3-(Z)-propenyl cephem derivatives}

**【발명의 상세한 설명】****【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

- <1> 본 발명은 3-(Z)-프로페닐 세펩 유도체의 입체선택적 제조방법에 관한 것이다.
- <2> 3-(Z)-프로페닐 세펩 유도체는 경구용 세팔로스포린계 항생제인 세프프로질의 제조용 중간체로서 유용한 화합물이며, 이를 제조하는 다양한 방법이 알려져 있다.
- <3> 국제특허 공개 제W093/16084호에는 7-아미노-3-(1-프로펜-1-일)-3-세펩-카르복실산을 그의 하이드로클로라이드, 금속 또는 삼차아민염을 이용하거나 흡착크로마토그래피를 통한 분리 방법으로 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물을 선택적으로 분리하는 방법이 개시되어 있으나, 분리 및 정제에 고비용이 소모된다는 단점이 있다.
- <4> 또한, 영국특허 제2,135,305호에는 아미노기가 t-부톡시카보닐기로 보호된 4-히드로페닐 글리신 화합물과 카르복시기가 벤즈하이드릴로 보호된 세펩 화합물로부터 세프프로질을 제조하는 방법이 개시되어 있으나, 아실화 반응 후에 3-프로페닐기를 도입하게 되어 반응의 효율성이 떨어지며, 이성질체를 분리하기 위하여 고성능 액체크로마토그래피를 사용해야 된다는 단점으로 산업화하기 어려운 문제점이 있다.

미국특허 제 4,727,070 호에서는 세프프로질의 Z/E 혼합물을 아세톤과 반응시켜 이마다 졸리디논 나트륨등의 활성기를 도입한 후 다시 탈보호하여 E-이성질체를 제거하는 방법을 개시하고 있으나, 크로마토 그래피에 의한 정제방법의 도입으로 비용이 많이 소모된다는 단점이 있다.

> 한편, 대한민국 특허공개 제2002-80838호는 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위한 방법으로서, 포스포라닐리덴 세펩 화합물을 에테르를 필수용매로 함유하는 혼합용매 중에서 염기의 존재하에 아세트알데히드와 반응시켜 3-(Z)-프로페닐 세펩 화합물을 제조하는 방법을 개시한 바 있다. 더욱이, 대한민국 특허공개 제2002-80838호는 에테르가 필수적으로 사용되어야 함을 지적하고 있으며, 메틸렌 클로라이드, 테트라히드로퓨란 등을 사용하여 반응을 진행시킬 경우 여타의 반응조건, 예를 들어, 반응온도, 반응시간, 염기, 촉매 등을 변화시켜 주어도 Z-이성체의 함유량을 83% 이상으로 조절하기가 극히 어려움을 지적하고 있다.

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

<> 본 발명자들은 새로운 3-(Z)-프로페닐 세펩 유도체를 입체선택적으로 제조하기 위한 방법을 개발하고자 연구를 거듭한 결과, 놀랍게도 선행기술(대한민국 특허공개 제2002-80,838호)에서 지적한 것과는 상반되게 메틸렌클로라이드, 이소프로필알콜 및 물을 일정한 비율로 함유한 혼합용매를 사용하여 반응을 진행시킬 경우, 효과적으로 3-(Z)-프로페닐 세펩 유도체를 입체선택적으로 제조할 수 있다는 것을 발견하여 본 발명을 완성하게 되었다.

<> 따라서, 본 발명은 메틸렌클로라이드, 이소프로필알콜 및 물을 일정한 비율로 함유한 혼합용매를 사용한 3-(Z)-프로페닐 세펩 유도체의 입체선택적 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

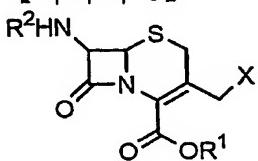
### 【발명의 구성 및 작용】

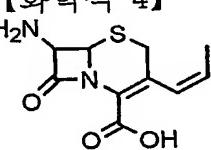
- <9> 본 발명의 일 태양에 따라, 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 화학식 2의 화합물을 염기 존재하에서 아세트알데히드와 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 입체선택적 제조방법이 제공된다:
- <10> 【화학식 1】
- 
- <11> 【화학식 2】
- 
- <12> 식 중, R<sup>1</sup>은 카르복실 보호기이며, R<sup>2</sup>는 수소 또는 아미노 보호기이다.
- <13> 본 명세서에서 "입체선택적" 화합물이라 함은 Z-이성체(또는 시스(cis)-이성체) 형태 및 E-이성체(또는 트랜스(trans)-이성체) 형태의 화합물(예를 들어, 화학식 1 또는 화학식 4의 화합물)이 각각 약 89 내지 94% 및 약 6 내지 11%의 비율로 혼합되어 있는 화합물로서, Z-이성체 및 E-이성체의 비율이 약 8.1 내지 15.7 : 1.0 의 범위를 갖는 화합물을 말한다. 따라서, "입체선택적" 제조방법이라 함은 상기 "입체선택적" 화합물의 제조방법을 말한다.
- <14> 상기 카르복실 보호기 및 아미노 보호기는 세팔로스포린계 항생제 합성시 통상적으로 사용되는 보호기일 수 있으며, 예를 들어 카르복실 보호기는 알릴, 벤질, p-메톡시벤질, p-나트로벤질, 트리페닐메틸, 디페닐메틸 등을 포함하고, 아미노 보호기는 벤질카보닐,

4-메톡시벤질, 벤질리덴, 디페닐메틸, 트리페닐메틸 등을 포함한다. 이들 중, 카르복실 보호기 및 아미노 보호기는 각각 4-메톡시벤질 및 벤질카보닐인 것이 상업적으로 구입가능하므로 더욱 바람직하다.

- > 본 발명의 제조방법에 따라, 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14 의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 반응을 수행할 경우, 하기 실시예에서 확인할 수 있는 바와 같이 화학식 1의 화합물을 입체선택적으로(즉, Z-이성체 및 E-이성체의 비율이 약 8.1 내지 15.7 : 1.0 의 범위를 갖도록) 제조할 수 있으며(표 1), 높은 수율 및 순도로 화학식 1의 화합물을 제조할 수 있다. 특히, 상기 혼합용매 중의 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드의 부피비가 1 : 4 : 12 일 경우, 높은 수율 및 Z/E 이성체 비율을 얻을 수 있다.
- > 또한, 상기 혼합용매는 화학식 2의 화합물에 대하여 약 5 ~ 20 배의 중량, 바람직하게는 약 10 ~ 15 배의 중량을 사용하는 것이 바람직하다.
- > 본 발명의 제조방법에 있어서, 상기 아세트알데히드는 화학식 2의 화합물 1당량에 대하여 약 5 ~ 30당량, 바람직하게는 약 10 ~ 15당량을 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 제조방법은 약 -20 °C ~ -10 °C에서 수행할 수 있으며, 약 2 ~ 20 시간, 바람직하게는 약 10 ~ 15 시간 동안 반응을 수행할 수 있다.
- > 상기 화학식 2의 화합물은 공지의 방법(예를 들어, 대한민국 특허공개 제2002-80838호)에 따라 제조할 수 있다. 즉, 하기 화학식 3의 3-할로메틸 세펩 화합물을 트리페닐포스핀과 반응시켜 포스포늄염을 제조한 후, 수산화나트륨 또는 탄산나트륨 등의 염기로 처리함으로써 화학식 2의 화합물을 제조할 수 있다.

### > 【화학식 3】



- ▷ 식 중, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 상기에서 정의한 바와 같으며, X는 할로겐이다.
  - ▷ 또한, 상기 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계 및 최종적으로 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계는 화학식 2의 화합물을 별도로 분리함이 없이 동일 반응용기에서 수행할 수 있으며, 이 경우, 첫 번째 단계(즉, 화학식 2의 화합물을 제조하는 단계)에서 가한 염기가 반응액 중에 존재하므로 두 번째 단계(즉, 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계)에서는 추가로 염기를 가할 필요가 없어 제조공정이 더욱 간단해 지게 된다.
  - ▷ 상기 화학식 1의 화합물은 통상의 방법에 따라 보호기 제거반응을 수행함으로써 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세펜-4-카르복실산(화학식 4)을 제조할 수 있으며, 이는 세프로질의 제조용 중간체로서 유용하게 사용할 수 있다.
  - 23> 【화학식 4】  

  - 24> 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.
  - 25> 실시예 1. 7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세펜-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르의 제조

- > 3-클로로메틸-7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세펨-4-카르복실산 p-메톡시벤질  
 에스테르 50g (102.7mmol)에 소듐아이오다이드 16g, 트리페닐포스핀 28g을 반응기에 넣고 메틸  
 렌클로라이드 400ml를 넣고 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 총 분리하여 얻은 유기층에 20%  
 수산화나트륨 용액 200ml을 적가하고 10°C에서 30분 동안 교반한 후, 유기층을 분리하여 포스  
 포라닐리덴 용액을 얻었다.
- > 얻어진 용액에 메틸렌클로라이드 200ml, 이소프로판을 200ml, 물 50ml를 넣고 -20°C로  
 냉각한 다음, 아세트알데히드 100ml를 적가한 후 20시간 동안 교반하였다. 여기에 30% 티오황  
 산칼륨을 적가하고 30분 교반한 후 유기층을 분리하였다. 얻어진 유기층에 이소프로판을 200ml  
 를 적가한 후 농축하여 결정을 생성하였다. 0°C로 냉각하고 2시간 교반한 후 석출된 고체를 여  
 과한 다음 진공건조하여 흰색의 고체로 표제화합물 42.3g(88.4mmol, 수율86%, Z/E=10.1/1)을  
 얻었다.
- :8> H-NMR( $\delta$ , DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52(3Hx10.1/11.1, d, (Z)-CH<sub>3</sub>), 1.73(3Hx1.0/11.1, (E)-CH<sub>3</sub>),  
 3.36-3.68(4H, m, phCH<sub>2</sub>, C-2), 3.75(3H, S, -OCH<sub>3</sub>), 5.06-5.24(3H, m, CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, C-6),  
 5.52-5.69(2H, d, -CH=CH(CH<sub>3</sub>), 6.06(1H, d, -CH= CH(CH<sub>3</sub>), C-7), 6.91(2H, d, ph),  
 7.19-7.62(7.19-7.62(7H, m, ph)
- :29> 실시예 2 및 3.
- :30> 실시예 1에서 메틸렌클로라이드, 이소프로판을, 및 물의 부피를 하기 표1과 같이 변경시  
 켜 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 7-페닐아세트아미도-3-[프로

펜-1-일]-3-세펜-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르를 제조하였으며, 각각의 수율 및 Z/E 이성체 비율은 다음 표1과 같다.

1> 【표 1】

	메틸렌 클로아이드(ml) (A)	이소프로판올(ml) (B)	물(ml) (C)	용매비율 (A:B:C)	수율(%)	Z/E 이성체 비율
실시예 2	150	150	50	11:3:1	83	8.9/1
실시예 1	200	200	50	12:4:1	86	10.1/1
실시예 3	300	300	50	14:6:1	85	9.1/1

2> 상기 표1에서 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 메틸렌클로라이드, 이소프로판올, 및 물의 혼합용매를 사용할 경우, 입체선택적으로 높은 수율로 화학식 1의 3-프로페닐 세펜 화합물을 제조할 수 있음을 알 수 있으며, 특히 메틸렌클로라이드, 이소프로판올, 및 물의 부피비가 12 : 4 : 1 일 경우 수율 및 순도 면에서 가장 우수함을 알 수 있다.

33> 실시예 4. 7-아미노-3-[프로펜-1-일]-3-세펜-4-카르복실산의 제조

34> 약 20°C의 반응기에 오염화인 22.8g과 메틸렌클로라이드 150ml, 피리딘 8.88ml를 넣고 30분 동안 교반하였다. 이 용액에 실시예 1에서 제조한 7-페닐아세트아미도-3-[프로펜-1-일]-3-세펜-4-카르복실산 p-메톡시벤질 에스테르 30g (62.6mmol)을 적가한 후 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -10°C로 냉각한 다음, 1,2-프로판디올 30ml를 넣고 2시간 동안 교반한 후, 크레졸 120ml를 적가하고 2시간 동안 교반하였다. 반응혼합물에 증류수 200ml를 적가하고 1시간 동안 교반한 다음, 충분리하여 물총은 결정조로 보내고, 유기층은 2N HCl 300ml로 추출하여 결정조로 보냈다. 결정조에 30% 수산

화나트륨 용액 200ml을 적가하여 결정화시킨 다음, 0°C로 냉각하고 석출된 고체를 여과한 후, 진공건조하여 미황색의 고체의 표제화합물 12g(50mmol, 수율 80%, Z/E=10.1/1)을 얻었다.

- > H-NMR( $\delta$ , D<sub>2</sub>O+NaHCO<sub>3</sub>): 1.69과 1.88(3H, each, d, 6.0Hz, -CH=CH-CH<sub>3</sub>), 3.38과 3.72(2H, Abq, 17Hz, H-2), 5.18(1H, d, 5.0Hz, H-6), 5.51(1H, d, H-7), 5.8(1H, m, -CH=CH-CH<sub>3</sub>), 6.06(1H, d, 11Hz, -CH=CH-CH<sub>3</sub>)

#### 【발명의 효과】

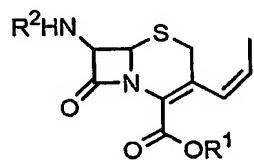
- > 본 발명에 따른 제조방법은 3-(Z)-프로페닐 세펜 화합물을 입체선택적으로 제조할 수 있으며, 상기와 같이 제조된 3-(Z)-프로페닐 세펜 화합물은 경구용 세팔로스포린 항생제인 세프프로질의 제조에 유용하게 사용될 수 있다.

## 【특허청구범위】

## 【청구항 1】

물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드를 각각 1 : 3~6 : 11~14의 비율(부피비)로 포함하는 혼합용매 중에서 화학식 2의 화합물을 염기 존재하에서 아세트알데히드와 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1의 화합물의 입체선택적 제조방법:

&lt;화학식 1&gt;



&lt;화학식 2&gt;



식 중, R<sup>1</sup>은 카르복실 보호기이며, R<sup>2</sup>는 수소 또는 아미노 보호기이다.

## 【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 혼합용매 중의 물, 이소프로판올, 및 메틸렌 클로라이드의 부피비가 1 : 4 : 12인 것을 특징으로 하는 제조방법.

# **Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)**

International application number: PCT/KR04/002770

International filing date: 30 October 2004 (30.10.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2003-0076359  
Filing date: 30 October 2003 (30.10.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 22 December 2004 (22.12.2004)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**